

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

POUR

205

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Armand DEUQUET

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 29 mars 1909, à Waulsort (Belgique)

Traitement de l'intoxication barbiturique
par
les injections intraveineuses de strychnine

Président de Thèse : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

**Traitement de l'intoxication barbiturique
par les injections intraveineuses de strychnine**

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Armand DEUQUET

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 29 mars 1909, à Waulsort (Belgique)

Traitement de l'intoxication barbiturique
par
les injections intraveineuses de strychnine

Président de Thèse : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	PROUST.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BESANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GULLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiâtr.
BÉNARD Henri. Pathologie médicale.
BERNARD Et... Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.
BROCC Pathologie chirurgicale
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT Pathologie médicale.
FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale
DE GAUDART
D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale
GAYET Physiologie.
GIROUD Histologie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LABBÉ Henri.. Chimie biologique.
LACOMME Obstétrique.
LANTUÉJOL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy. Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expériment.
LEVEUF Pathologie chirurgicale
M^{lle} J. LÉVY .. Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI... Neurologie et Psychiâtr.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-
DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
QUÉNU Pathologie chirurgicale
RICHEL Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
SÉZARY Dermatologie et syphi-
lographie.
TROSSIER Pathologie expériment.
TURPIN Pathologie médicale.
VALLÉRY-RADOT
(Pasteur) .. Pathologie médicale.
VELTER Ophtalmologie.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	GUÉNIOT	} Clinique obstétricale.
AUBERTIN		LE LORIER ...	
BRULÉ		LÉVY-SOLAL ..	
CHIRAY		METZGER	
DUVOIR			
HARVIER			
LIAN			

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
CADENAT	
HEITZ-BOYER ..	
MOCQUOT	
MOURE	
SCHWARTZ ...	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agr.	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES FRERES ET SOEURS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine

Médecin de la Pitié

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur ANDRÉ RAVINA

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré ce travail. En témoignage de notre respectueuse admiration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

Monsieur le PROFESSEUR F. WIDAL (*in memoriam*),
Monsieur le PROFESSEUR P. DELBET,
Monsieur le DOCTEUR LOUIS RAMOND, médecin de
l'Hôpital Laënnec,

EXTERNAT :

Monsieur le DOCTEUR RIST, médecin de l'Hôpital
Laennec,
Monsieur le DOCTEUR CADENAT, professeur agrégé,
chirurgien de l'Hôpital Lariboisière,
Monsieur le DOCTEUR RENÉ BENARD, médecin de
l'Hôpital Laënnec,
Monsieur le DOCTEUR R. TURPIN, professeur agrégé,
médecin de l'Hôpital Hérold,
Monsieur le DOCTEUR GUENIOT, professeur agrégé,
Accoucheur de la Maternité Nouvelle.

INTRODUCTION

Ce traitement est basé sur des travaux expérimentaux américains qui ont démontré le premier exemple d'antidotisme réciproque, l'antidotisme barbiturates-strychnine.

Son intérêt pratique est très grand si l'on considère la fréquence toujours croissante du suicide par intoxication barbiturique. *Q*

Il n'est connu en France que depuis la publication du Professeur Lœ en juin 1933.

Cette thèse apportera quelques cas non encore publiés.

Elle aidera d'autre part à faire connaître un traitement qu'il n'est plus permis d'ignorer.

TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX

L'étude de l'antidotisme barbital-strychnine vient d'Amérique.

Elle est due aux travaux expérimentaux de HAGGARD et GREENBERG (avril 1932), de BARLOW et CLEVELAND (juin 1932).

En France, M. P. HARVIER vient d'entreprendre une série d'expériences dont quelques résultats ont été publiés.

Nous étudierons successivement ces travaux expérimentaux.

Nous rappelons auparavant quelques notions de nomenclature pharmacologique et de toxicologie.

Les noms déposés de « Véronal ou Vespéral », « Luminal ou Gardénal » tendent à être remplacés par « barbital et phénobarbital ».

Ces dénominations sont internationales et ne sont pas couvertes par des brevets commerciaux.

En toxicologie, on distingue la dose minima mortelle qui peut tuer, mais qui tue rarement, et la dose fatale, ou toujours mortelle dont aucun animal ne réchappe.

*
* *

Les Américains HAGGARD et GREENBERG ont cherché un contrepoison à la strychnine. Ils ont essayé le sulfate de Mg et l'apomorphine. Les résultats furent peu intéressants. Ils ont alors pensé aux barbituriques, et voici l'article que les auteurs ont publié dans le *J. A. M. A.* :

« Aux rats successifs d'une série, on donne des doses croissantes de strychnine, variant d'une dose non fatale à cinq fois la dose ordinairement mortelle.

Le phénobarbital est administré à un taux uniforme dans toute la série.

La seule variable est la strychnine.

Cependant la dose de phénobarbital est différente pour chaque série séparée de rats.

Ainsi, les séries elles-mêmes ont fourni la seconde variable.

Les résultats montrent que la dose mortelle de phénobarbital pour les rats est entre 0,3 et 0,4 mgr par gramme de rat.

Avec moins d'un tiers de cette dose mortelle, la guérison survient après l'administration de trois fois la dose fatale (absolutely lethal), de strychnine, et avec la dose minima mortelle de phénobarbital, la guérison vient après l'administration de quatre à cinq fois la dose fatale de strychnine.

De plus, avec de grandes quantités de strychnine, la guérison survient après l'administration de deux fois

la dose mortelle (the lethal dose) de phénobarbital.

Il y a donc là un antidotisme entre les deux substances.

« Pour étudier les propriétés antidotes du phénobarbital de sodium dans l'intoxication strychnique, cinq expériences ont été faites sur les chiens :

— Le premier chien reçoit deux fois la dose fatale de strychnine intrapéritoniale (1,4 mgr par kg) et en même temps 0,1 gr. de phénobarbital de sodium par kilog. Les convulsions n'apparaissent pas, le chien est légèrement hypersensible aux excitations sensibles, mais en vingt minutes cet effet passe et le chien s'endort. Il a dormi dix heures et s'est éveillé apparemment normal.

— Le deuxième chien reçoit une dose excessive de phénobarbital, 0 gr. 12 par kg. En vingt-cinq minutes le chien a perdu connaissance et n'a pas pu être réveillé par des secousse violentes. A ce moment, la dose mortelle de strychnine est donnée (2,1 mgr. par kilog) sans effet appréciable sur le chien. Le chien était encore endormi quarante-huit heures après, il était éveillé, mais somnolent les douze heures suivantes. Ses réactions revenaient à la normale huit heures après.

— Le troisième chien reçoit 0,08 gr. de phénobarbital de sodium par kilog et trente minutes après quatre fois la dose mortelle de strychnine (2,8 mgr. par kilog). Cinq minutes après, il avait des convulsions légères et dans les heures suivantes, plusieurs autres convulsions de courte durée. Aucune de ces convul-

sions n'était suffisamment sévère pour mettre en danger la vie de l'animal. Le chien finalement s'endormait et le lendemain était faible, mais normal par ailleurs.

— Le quatrième chien reçoit 0 gr. 3 de phénobarbital de sodium par kilog. On laisse un petit délai pour l'administration de la strychnine, et le chien meurt par arrêt respiratoire trente minutes après l'injection de phénobarbital.

— Le cinquième chien reçoit la même dose de phénobarbital que le chien n° 4 ; cinq minutes après il a perdu connaissance et en dix minutes la respiration a commencé à défaillir. Deux fois, la dose mortelle de strychnine a été administrée avec amélioration immédiate. Le chien était vivant dix heures après, mais sans avoir repris connaissance. La dose mortelle de strychnine est faite et répétée trois heures après. Après la dernière dose (au total quatre fois la dose mortelle de strychnine en vingt-quatre heures) ; le chien se réveilla et fut capable de rester debout. Le lendemain, le chien était apparemment normal. »

De ces expériences sur le chien, il ressort donc qu'une seule dose mortelle de barbiturique est neutralisée par une dose trois fois mortelle de strychnine administrée en une fois (deuxième chien) et qu'une dose trois fois mortelle de barbiturique peut être neutralisée par une dose quatre fois mortelle de strychnine, administrée en trois fois (cinquième chien). Il faut noter que dans ces deux cas, la strychnine était administrée dès l'apparition du sommeil.

D'autre part, le phénobarbital de sodium agit sur les convulsions strychniques chez le rat et le chien.

La guérison suit l'administration de cinq fois la dose mortelle de strychnine.

Les auteurs concluent :

« Un véritable antidotisme entre les réactions du phénobarbital de sodium et la strychnine est donc établi ».

*
* *

ZERFAS et MAC CALLUM, dès 1931, font un résumé de leurs expériences avec les injections intra-veineuses d'amytal de Na et disent que cette substance est pratiquement spécifique dans l'empoisonnement strychnique.

DAWSSON et TAFT ont trouvé que cet antidotisme était démontré avec les autres barbituriques. Avec les injections sous-cutanées, le sulfate de strychnine est généralement fatal pour le lapin à la dose de 0,6 mgr. par kilog. En administrant deux fois la dose mortelle, ils ont injecté les divers barbituriques dans les veines dès l'apparition des convulsions et ils ont répété ces injections comme ils l'ont jugé nécessaire pour empêcher leur réapparition. Tous les animaux traités ont vécu, la dose nécessaire pour les barbiturates étant :

Pour le pentobarbital	14 mgr.
— l'amytal de Na	15 —
— le phénobarbital ..	30 —
— le barbital de Na ..	150 —
— le chloral	220 —

SWANSON a trouvé que l'injection intra-veineuse d'amytal de Na (50 mgr. par kilog. en une fois) faite en même temps que la strychnine a sauvé les lapins qui ont reçu sept fois la dose mortelle (4 mgr.) de strychnine sous-cutanée.

En juin 1932, BARLOW a commencé de généraliser les observations de DAWSON et TAFT pour les doses plus fortes de strychnine, comme démonstration de l'antidotisme.

En rendant les doses plus maniables, en injectant le phénobarbital par voie intra-veineuse et par doses modérées, 10 à 12 mgr., c'est-à-dire un cinquième de la dose minima mortelle (on a fait cette injection au moment des premières convulsions), en répétant cette injection dès la réapparition des convulsions graves, des lapins ont pu être sauvés jusqu'à trente-cinq fois. Cependant quand on dépasse vingt fois la dose fatale de strychnine, la dose nécessaire de pentobarbital, qui augmente avec la dose de strychnine et arrive à sept à dix fois la dose mortelle de barbital, devient si grande qu'à peu près la moitié des animaux sont tués par le barbital.

Dans son article, BARLOW conclut également : « La strychnine dans des limites raisonnables est récipro-

quement antidote pour le pentobarbital et est efficace contre une et demi à deux fois la dose mortelle de barbiturique ».

En France, P. HARVIER et S. ANTONELLI ont fait une série d'expériences qui nous ont montré que les souris, ayant reçu une dose mortelle de gardénal, échappent à la mort, lorsqu'on leur injecte une à quatre heures après le début du sommeil, une dose deux fois mortelle de strychnine, mais que des souris intoxiquées par une dose de gardénal double de la dose mortelle, ne peuvent échapper à la mort, quelle que soit la dose de strychnine injectée.

APPLICATION THÉRAPEUTIQUE

La première application pratique de l'antidotisme barbiturates-strychnine a été publiée, en février 1933, par KEMPF, MAC CALLUM et ZERFAS d'Indianapolis.

Ces auteurs ont rapporté onze cas de guérison d'intoxication strychnique traitée par l'amytal de sodium, très voisin chimiquement du phénobarbital. Au cours de leur publication, ces auteurs écrivent :

« Les résultats comparatifs sur des malades montrent aussi les variations dans la susceptibilité à l'action de l'amytal de sodium ou de la strychnine, et l'importance de donner une quantité intra-veineuse juste suffisante pour arrêter les convulsions. La pratique d'avoir l'antidote prêt et d'attendre les symptômes devient très importante quand il y a doute si la strychnine a été ingérée réellement et quand on a peur de masquer l'action d'un autre poison. »

Et voici leur conclusion :

« L'amytal de sodium et le pentobarbital de sodium administrés par voie intra-veineuse sont des moyens définitifs pour sauver la vie dans l'intoxication strychnique chez l'homme. »

*
**

Les travaux américains ne furent connus en Europe qu'après la publication du Professeur IDE de Louvain à qui, de plus, semble revenir le mérite d'avoir préconisé le traitement des empoisonnements barbituriques par de fortes doses de strychnine.

Nous croyons utile de reproduire ici certains passages de cette publication magistrale :

« Pour la strychnine, le phénobarbital et même le barbital, les minima mortelles pour l'homme sont assez bien établies.

« Ces chiffres sont intéressants à retenir. La minima mortelle de strychnine est de 3 centigrammes.

« La minima mortelle de barbital (véronal) est de 3 grammes.

« La différence entre la minima mortelle et la fatale est de 1-2.

« Cependant, pour le barbital, cette différence est très large, puisque 15 gr. n'ont pas toujours tué. »

Le Professeur IDE expose les conditions dans lesquelles se présente, en général, l'intoxication par les barbuturiques ; le sujet a avalé en une fois les dix comprimés contenus dans un étui, soit 5 gr. de véronal ou 1 gr. de gardénal. Sauf, dans les cas où il a pu se procurer plusieurs étuis, il n'a absorbé que les deux tiers environ de la dose fatale.

En se basant sur les travaux américains, on peut

employer sans danger chez lui plusieurs doses mortelles de strychnine.

IDE recommande au médecin appelé plusieurs heures après l'intoxication « d'injecter un centigramme de nitrate de strychnine par heure, quitte à donner d'emblée deux centigrammes dans les cas exceptionnels ».

« Généralement, le second centigramme a non seulement coupé la stupeur, mais la malade s'est dressé, elle s'est mise à parler et à confesser sa tentative, qu'elle regrettera bientôt. »

M. IDE fait cette conclusion optimiste :

« On ne peut plus laisser mourir des suicidants au gardénal, véronal, ou d'autres barbituriques ; les doses successives de strychnine doivent réveiller au moins une respiration suffisante. »

A la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, de nombreuses communications ont été faites pendant le dernier trimestre de 1933. Les unes sont enthousiastes de la nouvelle thérapeutique, d'autres ne veulent pas admettre l'affirmation optimiste de M. IDE.

Dans les premières, il faut noter surtout la communication de M^{me} BERTRAND-FONTAINE et celle de MM. BRULÉ.

M^{me} BERTRAND-FONTAINE relate l'observation d'une femme de 25 ans qui, après injection de 17 gr. de véronal, était tombée dans un coma profond avec aréflexie totale accompagnée d'hyperthermie et chez laquelle l'injection intraveineuse de strychnine à la dose de 1 centigramme par heure selon la méthode de IDE permit d'obtenir le réveil au bout de soixante-

dix heures, après une quantité totale de 39 centigr.

A aucun moment on ne constate de symptômes d'intoxication par la strychnine : l'effet de cette dernière semble presque nul pendant les quarante premières heures, comme si elle ne commençait à agir qu'à partir d'un certain seuil. Sa strychnine qui semble bien exercer un rôle d'antidote dans l'intoxication par les barbituriques se montre dépourvue d'influence sur le collapsus cardio-vasculaire menaçant que présenta la malade ; par contre, l'huile camphrée et les injections intraveineuses de coramine agirent efficacement sur ce dernier. En effet, comme l'a bien montré IBE, tant que dure le coma, le sujet est menacé à tout instant par des accidents asphyxiques ou circulatoires mortels, et ce, malgré le traitement strychnique en cours. Les barbituriques « ne touchent aucun mécanisme essentiel de nos cellules, ils tuent vraiment par accident fortuit. » Il importe donc de lutter contre cet accident fortuit par une thérapeutique adjuvante symptomatique.

M. Marcel BRULÉ rapporte l'observation d'une femme qui avait injecté 5 gr. de gardénal. Le traitement par la strychnine fut commencé dix-sept heures après l'empoisonnement et institué au rythme assez lent d'un centigramme toutes les deux heures, la plupart des injections étant intraveineuses. Les signes généraux restant favorables, il parut inutile de précipiter le rythme des injections de strychnine. Le coma persista quatre jours, la malade guérit parfaitement après avoir reçu la dose totale de 46 centigr.

Notons encore les observations de M. ESBACH, de Bourges, de M. Ch. FLANDIN, de MM. L. RIVET et SAMBRON qui furent rapportées à la Société Médicale des Hôpitaux et qui ajoutent des cas heurux à la nouvelle thérapeutique.

MM. LAIGNEL-LAVASTINE et Stéphane BIDOU résument ainsi leur très intéressante observation :

« 1° Coma d'une durée de trente heures environ ;

2° Absorption de 1 gr. de dial ciba (diallylmalonylurée) ;

3° Traitement strychné intensif : 11 centigr. intra-veineux (2 centigr. d'emblée, puis une heure après 1 centigr. ; cinq injections de 1 centigr. toutes les deux heures ; deux injections à trois heures d'intervalle ; une dernière injection dix heures plus tard) ;

4° Guérison.

Ce cas d'intoxication par le dial est intéressant à rapprocher des cas récemment rapportés. Il en diffère par :

1° La moindre dose du toxique ;

2° La rapidité de mise en œuvre du traitement : quatre ou cinq heures ;

3° La moindre quantité de strychnine injectée : 11 centigr. en trente heures ;

4° La moindre durée du coma : trente heures environ et non soixante-quatre heures et même quatre jours.

Mais il s'y rattache par :

1° La tolérance extraordinaire de ces sujets à la strychnine ;

2° Les résultats remarquables de cette thérapeutique.

Cette autre observation non encore publiée a été rapportée à la Société de Médecine des Praticiens, le 19 janvier 1934, par les docteurs RIGAUX et SCHMITE.

Il s'agit donc d'une intoxication par 10 gr. de véronal guérie à la suite de 30 centigrammes de sulfate de strychnine intraveineuse pratiqués en soixante heures.

Le 18 novembre 1933, une jeune femme absorbe à 21 h. 30 deux tubes de comprimés de véronal (soit une dose de 10 grammes). A 22 heures, on lui fait un lavage d'estomac et une injection de caféine.

La malade était alors très présente, parlait avec volubilité et demandait de ne rien entreprendre qui put faire échouer sa tentative de suicide.

Sa parole était nette, précise, mais peu à peu devint plus lente et plus embrouillée.

La malade voulut se lever pour uriner, mais elle s'effondra. Il fallut la porter sur son lit ; elle tomba alors dans un profond coma à 23 heures, soit 1 h. 30 après l'absorption du toxique.

Dès cette heure, les réflexes tendineux furent complètement abolis et la sensibilité cornéenne disparut. Le pouls était alors à 110, la T. A. à 14-9 au Vaquez, la respiration à 24.

Il fut alors pratiqué une injection intraveineuse de 3 mgr. de strychnine. Une heure après, on fit une nouvelle injection de 6 mgr de strychnine, puis le traitement fut continué régulièrement à la dose de 9 mgr toutes les deux heures environ.

A ce traitement, fut associé une médication toni-cardiaque faite de caféine (1 gr. en quatre injections en seize heures), d'huile camphrée par doses de 5 cc. faites toutes les trois heures.

A deux reprises différentes, on fit une injection intraveineuse d'oubaine au quart de milligramme parce que la tension artérielle faiblissait et qu'il existait de nombreuses extrasystoles.

Enfin, à cette thérapeutique furent ajoutées des inhalations d'oxygène ayant barboté dans l'alcool et des injections sous-cutanées de sérum physiologique ou de sérum glucosé à la dose de 1.000 gr. par jour environ.

Le 19 au soir, c'est-à-dire vingt-quatre heures après l'intoxication, l'état restant stationnaire, le Dr BRULÉ appelé en consultation prescrivit la continuation du traitement par la strychnine, augmenta la dose de sérum et sut porter un pronostic favorable, malgré un petit foyer de submatité de la base droite et malgré une élévation de la température à 39°8.

Très lentement, en effet, l'état s'améliora et ce n'est que le 21 novembre à 16 heures du soir (c'est-à-dire soixante-quatre heures après l'absorption du toxique) que la malade commence à s'agiter, à se réveiller et put boire par petites gorgées.

La parole revint ensuite. La malade ne fut complètement réveillée et présente que le lendemain. Elle se rappelait l'absorption des comprimés de véronal, mais avait oublié toute la période la séparant de son coma qui fut cependant troublée par les lavages d'estomac.

Cette malade reçut en soixante heures 30 centigrammes de strychnine par voie intraveineuse.

Il n'est pas douteux que la guérison puisse être attribuée à ce médicament. Cette observation prouve aussi l'importance du traitement adjuvant.

*
* *

A côté des auteurs qui vantent les bons effets du traitement par la strychnine, il en est qui émettent quelques réserves et se refusent à souscrire à l'affirmation optimiste de IDE : « qu'il ne devrait plus y avoir de mort par véronal ou gardénal ».

MM. P. HARVIER et J. ANTONELLI rapportent trois cas d'intoxication par le véronal qui ont résisté à 10 cent., 16 centigr. et 17 centigr.

Dans ces trois cas, l'intervention fut tardive et la dose de strychnine insuffisante. Mais, en clinique, la dose de barbiturique n'est pas connue le plus souvent au moment où l'on institue le traitement. On comprend qu'un médecin, dans ces conditions, hésite à recourir à une dose de strychnine plusieurs fois supérieure à celle qu'indique le Codex comme dose maxima en une fois.

M. DUVOIR d'une part, MM. Etienne BERNARD et LEROUX-ROBERT d'autre part, rapportent une observation d'intoxication par le gardénal ayant résisté à un traitement strychnique intensif, mais appliqué trop tardivement.

MM. Louis RAMOND et Jacques DELAY rapportent l'observation d'un intoxiqué par le véronal qui a succombé en trois jours, malgré une injection intraveineuse de 62 centigrammes de strychnine. Ils soulignent le fait que le malade n'est jamais sorti du coma, bien qu'il ait à plusieurs reprises, présenté des signes d'intoxication par la strychnine.

MM. Ch. FLANDIN et Jean BERNARD ont traité une intoxication par 15 gr. de gardénal. Malgré l'injection de 1 gr. 30 de strychnine en soixante-sept heures, la malade est morte.

Les auteurs concluent que l'action de la strychnine, même aux doses capables de déclencher des accidents est insuffisante pour neutraliser une intoxication barbiturique après vingt-quatre heures de coma. La strychnine paraît impuissante vis-à-vis du barbiturique fixé sur les centres bulbaires.

M. Jean PARAF présente l'observation d'un malade de 28 ans ayant absorbé 3 gr. de véronal et 0 gr. 60 de gardénal est entré dans le coma, chez lequel une injection de un centigramme de strychnine déclencha une crise de tétanos qui dura un quart d'heure, puis s'atténua.

Cet exemple montre combien il faut être prudent dans le traitement strychnique. Le malade n'avait probablement pas ingéré la dose de toxique capable de neutraliser la strychnine injectée.

Deux cas, simultanément observés et traités par M. d'OEbnitz de Nice montrent bien que l'antidotisme barbiturates-strychnine ne peut se ramener à un rap-

port numérique des doses respectives du toxique et du médicament. Il s'agit de deux époux, amenés dans le coma barbiturique complet vingt heures après l'absorption du toxique. Le mari âgé de 60 ans a ingéré 10 gr. de véronal, la femme âgée de 47 ans en a pris 15 gr. L'homme succombe après avoir reçu 44 centigr. de strychnine en cinquante-sept heures. La femme guérit ayant reçu seulement 6 centigr. de strychnine en vingt heures.

« Sans doute, l'état préalable des sujets (âge, état de santé) est entré en jeu pour modifier les effets du traitement. Et ces faits plaident en faveur de l'idée déjà exprimée par M. HARVIER que, pour expliquer les résultats thérapeutiques, il faut tenir compte de la sensibilité individuelle aux toxiques et de la fixation plus ou moins rapide du barbiturique sur les centres bulbaires. »

L'observation qui suit est publiée pour la première fois :

— Un journaliste, âgé de 21 ans, accoutumé au véronal, absorbe dans la nuit du 5 au 6 janvier 1934 une dose inconnue de barbiturique. Il est amené à l'Hôpital Rotschild le 6 janvier à 16 heures dans un coma complet. L'interne de garde fait le traitement suivant :

1° Sulfate de strychnine, 1 centigramme toutes les heures en injection intraveineuse ;

2° Huile camphrée, une injection de 5 cc. toutes les trois heures ;

3° Cafécine, ouabaïne, adrénaline à plusieurs repri-

ses, suivant l'état du cœur et de la tension artérielle.

Mort dans l'hyperthermie (41°2) le 7 janvier à 20 h., après avoir reçu en tout 28 centigrammes de strychnine.

Il est intéressant de noter que ce malade est sorti du coma quelques instants à la suite des premières injections de strychnine.

Il s'agit donc d'un intoxiqué, au véronal traité suivant la méthode préconisée par IDE, et qui, de plus, a subi le traitement adjuvant sur lequel insiste M^{me} BERTRAND-FONTAINE.

Mais la dose du toxique absorbé est inconnue, l'intoxiqué est un accoutumé au véronal, enfin le traitement a été tardif.

CONCLUSION

Ces observations prouvent que l'on peut encore mourir d'empoisonnement barbiturique, malgré un traitement intensif par les injections intraveineuses de strychnine.

Loin de nier l'efficacité réelle de cette nouvelle thérapeutique, nous croyons qu'elle dépend de plusieurs facteurs :

1° *La dose du toxique absorbé.* Pour M. Ch. FLANDIN, la notion de dose n'a qu'une importance relative, car la tolérance individuelle est aussi variable chez l'homme que chez l'animal. Il n'en est pas moins vrai que, dans un cas déterminé, la gravité de l'intoxication est proportionnelle à la dose du toxique absorbé, et inversement proportionnelle à la quantité de strychnine injectée, jusqu'à une quantité limite qui neutralise exactement le barbiturique. Pour se rapprocher de cette dose optima de strychnine, il faut d'abord connaître la dose du toxique absorbé, ce qui est le plus généralement très difficile à établir ;

2° *Le temps perdu* entre l'intoxication et le début du traitement. La plupart des cas mortels que nous

avons relatés n'ont été traités que vingt-quatre heures après l'absorption du toxique ;

3° *La sensibilité individuelle aux toxiques.* Bien démontrée par les expérimentateurs américains, elle a été signalée aussi par KEMPF, MAC CALLUM et ZERFAS dans le traitement de l'intoxication strychnique. L'observation de M. d'OELSNITZ est très démonstrative à ce sujet ;

4° *La fièvre barbiturique.* La plupart des auteurs pensent, avec M. Paul JACQUET, avec M. Ch. FLANDIN, que, très élevée ou ayant tendance à monter, la fièvre est un élément de gravité certaine. Par contre, l'ascension thermique, lorsque la température ne dépasse pas 40° et qu'elle s'abaisse aussitôt, paraît être d'un pronostic favorable.

Cependant, il est difficile de supputer, d'après la température seule, les chances de succès ;

5° On peut considérer comme signes de gravité l'intensité du coma, les complications pulmonaires, l'existence de lésions ou de troubles antérieurs du foie ou des reins, un taux leucocytaire normal ou abaissé (FLANDIN), alors que dans les formes qui guérissent on note une leucocytose d'emblée au-dessus de 15.000 globules blancs avec polynucléose atteignant 90 p. 100.

Tels sont les facteurs qui doivent entrer en ligne de compte pour établir le pronostic de l'intoxication barbiturique et les chances de succès du traitement par la strychnine.

*
**

Quoi qu'il en soit, cette thérapeutique sera systématiquement employée, et le plus précocement possible.

Elle sera toujours précédée, soit d'un lavage d'estomac, soit d'une injection hypodermique d'apomorphine.

Elle consistera dans l'administration par voie intraveineuse de 1 centigramme de sulfate de strychnine. Cette dose sera répétée, au moins d'heure en heure, et cela jusqu'à ce que tout signe de barbiturisme ait disparu.

Dans les cas où l'on est certain que la dose du toxique absorbé a été particulièrement forte, on sera autorisé à injecter d'emblée deux, trois ou quatre centigrammes, puis en l'absence d'incidents, à faire ensuite 1 centigramme toutes les demi-heures ou toutes les heures.

La dose totale de strychnine sera donc très variable d'un cas à l'autre selon la durée des manifestations du barbiturisme.

Le traitement strychnique ne saurait être exclusif : tant qu'il n'a pas jugulé entièrement l'intoxication, il ne met pas à l'abri des accidents du coma. On luttera contre le collapsus circulatoire par les moyens habituels : adrénaline, caféine, camphre, coramine.

Il sera utile de favoriser la diurèse par des injections sous-cutanées ou intrarectales de sérum glucosé ou salé

Cette thérapeutique qui transforme le pronostic des intoxications barbituriques doit être généralisée, d'autant plus que la fréquence de ces intoxications volontaires augmente chaque jour.

Vu : LE DOYEN :

G. ROUSSY.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- H.-W. HAGGARD and L.-A. GREENBERG. — Antidotes for Strychnine Poisoning. *J. A. M. A.*, 2 avril 1932, Vol. 98, n° 14.
- DAWSON and TAFT. — *Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.*, June 1931.
- BARLOW and CLEVELAND. — The effectiveness of pentobarbital in antidoting strychnine poisoning in the rabbit (*J. A. M. A.*, june 1932).
- KEMPF, MAC CALLUM and ZERFAS, Indianapolis. — A successful treatment for strychnine poisoning. Report of Eleven Cases (*J. A. M. A.*, february 25, 1933).
- WEISSENBACH et Gilbert DREYFUS. — Traitement de l'intoxication barbiturique par les injections intraveineuses de sulfate de strychnine (*L'Hôpital B.*, décembre 1933).
- P. HARVIER. — Traitement par la strychnine de l'intoxication barbiturique (*Paris-Médical*, 2 septembre 1933).
- M. IDE. — Antidotisme gardénal-strychnine (*Gazette Médicale de France*, 1^{er} juin 1933).
- M^{me} BERTRAND-FONTAINE et A. CLAUSS. — Intoxication par une dose massive de véronal. Traitement strychnique intensif. Guérison (*Soc.*

Méd. des Hôpitaux de Paris, séance du 27 octobre 1933, n° 26).

H. ESBACH. — Intoxication par le gardénal, guérison par des injections de strychnine à hautes doses (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, n° 26).

P. HARVIER et J. ANTONELLI. — Note sur le traitement par la strychnine des intoxications barbituriques (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, n° 26).

Jean PARAF et Jean BERNARD. — Intoxication strychnique grave guérie par l'administration intraveineuse à doses massives d'un barbiturique (*Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 10 novembre 1933, n° 28).

Marcel BRULÉ. — Intoxication par le gardénal traitée par les hautes doses de strychnine (*Soc. Méd. des Hôp.*, 10 nov. 1933, n° 28).

Ch. FLANDIN, Fr. JOLY et CARLOTTI. — La signification pronostique de la fièvre et des réactions leucocytaires dans les intoxications barbituriques (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, séance du 17 novembre 1933, n° 29).

Etienne BERNARD et LEROUX-ROBERT. — Intoxication mortelle par le gardénal. Traitement strychnique intensif (38 centigrammes) appliqué trop tardivement et sans doute trop lentement (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, séance du 24 novembre 1933, n° 30).

Ph. PAGNIEZ, A. PLICHET et P. SALLES. — A propos du traitement des intoxications barbituriques

(*Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 1^{er} décembre 1933, n° 31).

D'OËLSNITZ, BALESTRE, BRUGNIÈRE et RAIBAUDI. — Effets paradoxaux de la strychnine à hautes doses dans deux cas simultanés d'intoxication barbiturique (*Soc. Méd. des Hôp.*, n° 31).

Dans la même séance de la Société Médicale des Hôpitaux. L. RIVET et J. SAMBRON. — A propos des intoxications barbituriques et spécialement de la fièvre barbiturique.

Jean PARAF, Jean DELAY et Claude MACREZ. — Les accidents du traitement strychnique de l'intoxication barbiturique.

Louis RAMOND et Jean DELAY. — A propos du traitement des empoisonnements barbituriques.

Paul JACQUET. — La fièvre barbiturique.

LAIGNEL-LAVASTINE et Stéphane BIDOU. — Intoxication par le dial. Traitement strychné. Guérison (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, séance du 15 décembre 1933 n° 33).

Ch. FLANDIN et Jean BERNARD. — Intoxication barbiturique mortelle, malgré l'injection de 1 gr. 30 de strychnine en soixante-sept heures. Essai de traitement par les inhalations de carbogène (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, séance du 8 décembre 1933, n° 32).

Imprimerie spéciale de la Librairie Le François,
91, boul. Saint-Germain, Paris-6^e

